

Проблема взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов: анализ информации о нежелательных реакциях из федеральной базы данных спонтанных сообщений

С.К.Зырянов^{1,2}, К.Э.Затолочина¹, И.Л.Асеская^{1,3}

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт): 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
- 2 – Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Москва, Писцовая, 10;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения: 109074, Москва, Славянская площадь, 4, стр. 1

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Затолочина Карина Эдуардовна — к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: (926) 280-03-79; e-mail: W00100@yandex.ru

Асеская Ирина Львовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; ведущий специалист Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: asetskayail@gmail.com

Резюме

В статье обсуждаются проблемы взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов (ИЛП). **Материалы и методы.** Проведен анализ спонтанных сообщений (СС) за 2009–2018 гг., взятых из федеральной базы данных СС. Целью данного исследования явилась оценка нежелательных реакций (НР), вызванных заменой ИЛП ипратропия бромид + фенотерол. Информация о замене ЛП в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) составила 15,0 % всех СС о данном препарате в федеральной базе данных, при этом значительный удельный вес составили случаи, связанные с заменами ЛП у пожилых пациентов. **Результаты.** Референтный ЛП переносился преимущественно хорошо, однако в случае замены на воспроизведенный препарат наблюдалось развитие НР либо отмечалась неэффективность терапии (18,8 % всех НР), при этом преобладали сведения о нарушениях со стороны дыхательной системы (51,8 % всех НР). **Заключение.** При замене ИЛП подтвердились возможные риски развития НР, неэффективность генерического ЛП, а также необходимость соблюдать особую осторожность при проведении замены ИЛП в рамках одного МНН.

Ключевые слова: ингаляционная терапия, взаимозаменяемость лекарственных препаратов, фармаконадзор, нежелательные реакции, безопасность лекарственных средств.

Для цитирования: Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Асеская И.Л. Проблема взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов: анализ информации о нежелательных реакциях из федеральной базы данных спонтанных сообщений. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 424–429. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-424-429

A problem of inhaled drug substitutions: an analysis of data from Russian database on adverse events

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Karina E. Zatolochina¹, Irina L. Asetskaya^{1,3}

- 1 – Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University): ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;
- 2 – City Teaching Hospital No.24, Moscow Healthcare Department: ul. Pistovaya 10, Moscow, 127015, Russia;
- 3 – Federal Informational and Methodological Center for Expertise, Control and Analysis of Medical Products Circulation: Slavyanskaya ploshchad' 4, build. 1, Moscow, 109074, Russia

Author information

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Therapy, City Teaching Hospital No.24, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Karina E. Zatolochina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (926) 280-03-79; e-mail: W00100@yandex.ru

Irina L. Asetskaya, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; Leading Specialist, Center for Monitoring Efficacious, Safe and Rational Use of Medical Products, Federal Informational and Methodological Center for Expertise, Control and Analysis of Medical Products Circulation tel.: (495) 787-38-03; e-mail: asetskayail@gmail.com

Abstract

The aim of this study was to analyze the possibility of inhaled drug substitutions. **Methods.** The authors analyzed spontaneous reports from the Federal database of adverse events associated with switching a patient from the reference ipratropium bromide/fenoterol combination to a generic one.

Results. The drug substitution within one INN was reported in 15% of all reports about adverse events related to prescription of this INN. A great deal of these reports was related to drug substitution in elderly. Generally, the reference drug was well tolerated, but its substitution to a generic drug resulted in lower efficacy (18.8%) or development of adverse events, mostly respiratory (51.8% of all adverse events). **Conclusion.** The inhaled drug substitution could be associated with a potential risk of adverse events or lower efficacy. The substitution of inhaled drugs within one INN should be made with caution.

Key words: inhalation therapy, drug substitution, pharmaceutical surveillance, adverse events, drug safety.

For citation: Zyryanov S.K., Zatulochina K.E., Asetskaia I.L. A problem of inhaled drug substitutions: an analysis of data from Russian database on adverse events. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 424–429 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-424-429

Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП), в т. ч. ингаляционных (ИЛП), продолжает сохранять свою значимость и затрагивает как клиническое применение, так и экономическую сферу обращения лекарственных средств.

Особые подходы к оценке взаимозаменяемости ИЛП обусловлены невозможностью однозначного использования показателей системной биодоступности генерического ЛП при установлении его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату [1, 2].

Наряду с эквивалентностью качественного и количественного состава основного и вспомогательных веществ, распределения в легких и системной фармакокинетики, при установлении взаимозаменяемости ИЛП также должны учитываться сходства используемых средств доставки, свойства ингалятора *in vitro* (в т. ч. размеров частиц аэрозоля), сходство или отличия терапевтической эффективности сравниваемых ЛП [3–5].

По данным многих исследований показано, что ИЛП, содержащие одно и то же действующее вещество, могут оказывать разный клинический эффект. При этом отличия в характеристиках распылительной системы, дозирующего клапана, пропеллента, вспомогательных веществ разных ингаляционных устройств одного типа также могут определить неодинаковую клиническую эффективность препаратов [6].

В связи с тем, что каждое ингаляционное устройство обладает уникальными свойствами, установление взаимозаменяемости на основе идентичности способа введения и применения оказывается практически невыполнимым.

Имеющиеся трудности в оценке терапевтической эквивалентности ингаляционных лекарственных форм обуславливают необходимость проведения фармакоэпидемиологических исследований, посвященных анализу рациональности проводимых замен референтных и воспроизведенных ЛП при их широком применении в клинической практике. По результатам пострегистрационных исследований и программ фармаконадзора при соответствующем уровне репортирования могут быть сделаны выводы об эффективности и безопасности ЛП, а также о возможных рисках при замене ЛП в пределах одного международного непатентованного наименования (МНН). Кроме того, такая информация может рассматриваться в т. ч. как инструмент для постоянного пострегистрационного мониторинга ЛП, уже признанных взаимозаменяемыми.

В связи с этим целью данного исследования явилась оценка проблемы возникновения нежелательных реакций (НР), вызванных заменой ИЛП в рамках одного МНН на основании результатов анализа спонтанных сообщений (СС).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ информации, поступившей в федеральную базу данных СС о НР за период 01.01.09–15.04.18.

Критерии включения в анализ:

- наличие среди подозреваемых в развитии НР / неэффективности ЛП комбинации ипратропия бромид + фенотерол (МНН);
- высокая степень достоверности причинно-следственной связи «ЛП–НР» (определенная, вероятная и возможная).

Для анализа были отобраны СС, в которых содержалась информация о замене ЛП в рамках одного МНН. После этого был проведен их детальный анализ.

Для сравнительного анализа использовались данные СС о НР / неэффективности препарата, в которых не содержались сведения о замене ЛП в рамках одного МНН, поступившие за аналогичный период.

Серьезность НР определялась в соответствии с критериями, установленными Федеральным законом от 12.04.10 № 61 «Об обращении лекарственных средств». При анализе клинической картины применялась классификация НР в соответствии с поражением органов и систем органов Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA®.

Из анализа исключены повторные сообщения, сообщения-дубликаты и невалидные сообщения.

Для всех анализируемых показателей выполнена описательная статистика в зависимости от типа переменной. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Для предотвращения конфликта интересов торговые наименования ЛП были зашифрованы.

Результаты и обсуждение

За исследуемый период в базу данных СС поступило 300 извещений о развитии НР / неэффективности при применении комбинации ипратропия бромид + фенотерол, соответствующих критериям включения. Из них совокупный удельный вес информации о за-

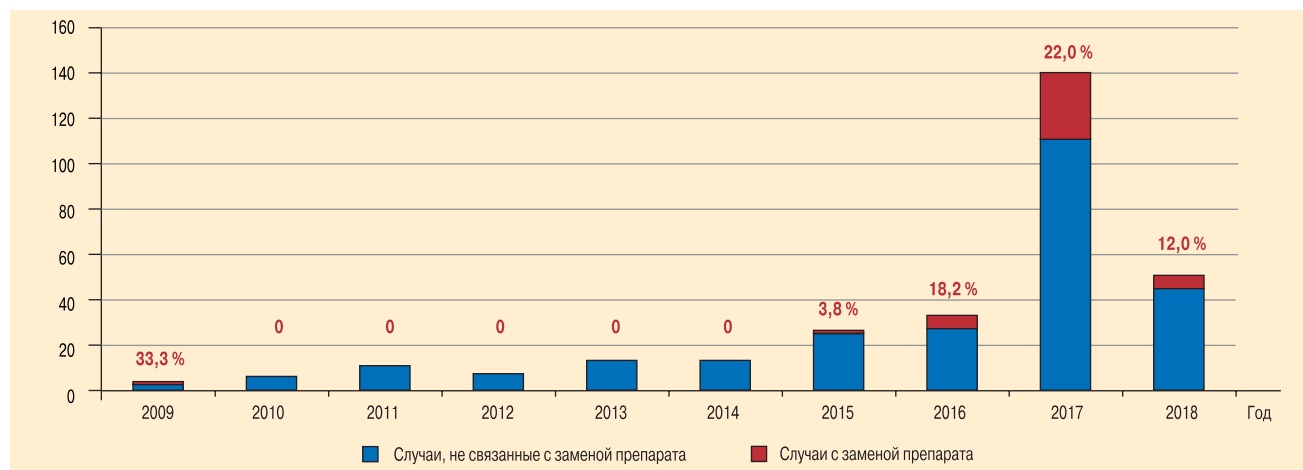


Рисунок. Динамика поступления информации

Примечание: данные за 2018 г. представлены за I квартал.

Figure. An informational flow

Note. Data on the year 2018 include the first three months only

мене ЛП в рамках одного МНН составил 45 (15,0 %) СС (см. рисунок).

Информация о заменах практически во всех случаях поступала от врачей лечебно-профилактических учреждений (55,6 %) или из региональных центров по мониторингу безопасности лекарственных средств (40,0 %). Только в 2 (4,4 %) случаях подобные сведения были репортированы компаниями-производителями.

Отмеченная положительная динамика поступления сведений может быть связана с увеличением эффективности работы по мониторингу безопасности любых лекарственных средств и общей положительной динамикой направления извещений в российскую базу спонтанной отчетности. Рост удельного веса случаев, связанных с заменами ЛП, мог быть следствием акцентирования внимания врачей на репортировании подобной информации в регуляторный орган. Кроме того, в принятом в феврале 2017 г. Приказе Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № 1 071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» определена необходимость сообщать в т. ч. об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности ЛП и выявленных случаях побочных действий ЛП, которые стали основанием для выписки ЛП по торговому наименованию*, что также могло повлиять на увеличение таких данных в федеральной базе.

В сообщениях о НР / неэффективности при замене ЛП ипратропия бромид + фенотерол преимущественно содержалась информация о взрослых пациентах — 84,4 % (табл. 1).

При этом удельный вес сообщений о пожилых пациентах оказался достоверно большим ($p = 0,026$) по сравнению с таковым в случаях, не связанных с заменами ЛП у больных этой же категории. На основании данных метода СС, учитывая его ограничения, однозначно судить о более высоких рисках,

связанных с заменой ЛП у пожилых пациентов, не представляется возможным. Однако этого нельзя исключить, поскольку известно, что возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики в сочетании с полиморбидностью, «хрупкостью» и полипрагмазией у лиц данной категории в целом обуславливают более высокую частоту НР и другие проблемы фармакотерапии [7].

В подавляющем большинстве извещений (98,8 %) в качестве подозреваемого в развитии НР / неэффективности при замене ЛП был указан воспроизведенный ЛП (44 СС). Подозреваемые воспроизведенные ЛП были представлены 2 торговыми наименованиями. Наибольший удельный вес (39 СС) составили

Таблица 1
Распределение пациентов по возрастным группам в спонтанных сообщениях о нежелательных реакциях / неэффективности при замене лекарственного препарата ипратропия бромид + фенотерол; n (%)

Table 1
The distribution of patients according to age in spontaneous reports about adverse events/lower efficacy related to substitution of ipratropium bromide/fenoterol combination; n (%)

Возрастная группа	Число СС	
	связанных с заменой ЛП	не связанных с заменой ЛП
До 1 года	0	7 (2,7)
2 года – 17 лет	7 (15,6)	25 (9,8)
18 лет – 64 года	17 (37,8)	139 (54,5)
65 лет и старше	21 (46,7)*	76 (29,8)*
Неизвестно	0	8 (3,1)

Примечание: СС – спонтанные сообщения; ЛП – лекарственный препарат; * – $p < 0,05$.Note. *, $p < 0,05$.

* Приказ Росздравнадзора от 15.02.17 № 1 071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора». Доступно на: <http://rulaws.ru/acts/Prikaz-Roszdravнадзора-ot-15.02.2017-N-1071/>

случаи, где референтный ЛП переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП приводила к неэффективности терапии или развитию НР (86,7 %), в 6 (13,3 %) наблюдениях препарат замены или заменяемый ЛП не указаны. Необходимо отметить, что подобные цифры могут быть во многом связаны не только с профилем безопасности конкретного ЛП, но и со значительными масштабами потребления воспроизведенных препаратов и более частым репортированием о НР соответственно.

По результатам анализа серьезности НР показано, что среди сообщений о замене препарата 35,6 % составили случаи серьезных НР (госпитализация или ее продление, угроза жизни); летальных случаев не зарегистрировано. Достоверных различий по данному показателю с сообщениями, не связанными с заменами ЛП, в которых случаи серьезных и несерьезных НР составили 32,2 и 67,8 % соответственно ($p = 0,65$), не выявлено.

При анализе клинической картины НР установлено, что спектр видов НР практически не отличался как в СС, включающих сведения о замене, так и без таковых, и был представлен нарушениями дыхательной, сердечно-сосудистой систем, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожи и подкожных тканей, общими расстройствами, повреждениями в месте введения препарата и неврологиче-

скими НР (табл. 2). Данных о развитии реакций гиперчувствительности при замене ЛП не поступало.

Наибольший удельный вес в случаях, как связанных с заменой ЛП (51,8 %), так и не связанных с таковой (46,4 % всех НР), составила информация о нарушениях со стороны дыхательной системы. Значительный удельный вес составили извещения о неэффективности или недостаточной эффективности ЛП. Так, подобные данные присутствовали в каждом 3-м (35,6 %) СС, связанном с заменой ЛП, и каждом 4-м (24,7 %), не связанном с таковой.

При сравнении удельного веса разных видов НР от числа всех НР в группе по случаям, связанным и не связанным с заменами ЛП, достоверных отличий ни по одному виду нарушений не выявлено.

При детальном анализе клинической картины НР в случаях, связанных с заменами ЛП, показано, что нарушения со стороны дыхательной системы проявлялись кашлем – 15 (33,3 %), бронхоспазмом – 12 (26,7 %), одышкой – 4 (8,9 %) СС от числа всех извещений о заменах ЛП. Также в качестве НР указывались диспноэ, дисфония, затруднение дыхания, хрипы, першение и боль в горле. Нарушения дыхательной системы в ряде случаев сочетались с указанием о неэффективности ЛП и могли быть проявлениями этой неэффективности: кашель – в 3 случаях, одышка – в 2, бронхоспазм – в 1, затруднение дыхания – в 1.

Таблица 2
Распределение нежелательных реакций по системно-органным классам
Table 2
The distribution of adverse events according to organ systems

Вид НР	Случаи, связанные с заменой ЛП		Случаи, не связанные с заменой ЛП		Удельный вес НР:		
	число серьезных НР / всех НР	удельный вес НР от общего их числа / общего числа сообщений	число серьезных НР / всех НР	удельный вес НР от общего их числа / общего числа сообщений	данного вида, связанных с заменой ЛП, от общего числа НР данного вида (всего)	связанных с заменой ЛП от общего числа НР (всего)	связанных с заменой ЛП от общего числа сообщений о ЛП (всего)
Неэффективность	5 / 16	18,8* / 35,6	20 / 63	13,0* / 24,7	20,3	2,8	5,3
Нарушения:							
• дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	16 / 44	51,8* / 97,8	72 / 224	46,4* / 87,8	16,4	7,7	14,7
• со стороны ЖКТ	0 / 8	9,4* / 17,8	4 / 40	8,3* / 15,7	16,7	1,4	2,7
• общие расстройства и изменения в месте введения	2 / 5	5,9* / 11,1	18 / 47	9,7* / 18,4	9,6	0,9	1,7
• сердечно-сосудистые	3 / 5	5,9* / 11,1	13 / 36	7,5* / 14,1	12,2	0,9	1,7
• со стороны кожи и подкожных тканей	2 / 4	4,7* / 8,9	7 / 25	5,2* / 9,8	13,8	0,7	1,3
• неврологические	0 / 3	3,5* / 6,7	5 / 22	4,6* / 8,6	12,0	0,5	1,0
• иммунной системы	0 / 0	0 / 0	6 / 14	2,9 / 5,5	0,0	0,0	0,0
Применение вне инструкции	0 / 0	0 / 0	2 / 3	0,6 / 1,2	0,0	0,0	0,0
Другие	0 / 0	0 / 0	2 / 9	1,8 / 3,6	0,0	0,0	0,0
Всего	28 / 85	100,0 / –	149 / 483	100,0 / –	–	15,0	28,3

Примечание: ЛП – лекарственный препарат; НР – нежелательные реакции; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; * – $p \geq 0,05$ при сравнении удельного веса НР, связанных с заменой ЛП, с удельным весом НР, не связанных с заменой ЛП.

Notes. *: $p \geq 0,05$ for comparison of proportions of adverse events related to the drug substitution vs to adverse events not related to the drug substitution.

Нарушения со стороны ЖКТ проявлялись тошнотой и рвотой — 8,9 %, фарингитом — 4,4 % числа СС о заменах, а также стоматитом и болью в животе.

Сердечно-сосудистые нарушения характеризовались сердцебиением (3 (6,7 %) наблюдения), тахикардией (2,2 %) и гипотензией (2,2 %).

В 3 (6,7 %) случаях указывалось на развитие кожного зуда, в 1 (2,2 %) — сыпи.

Неврологические расстройства включали по одному случаю головной боли, головокружения и тремора (по 2,2 % соответственно).

Общие расстройства и нарушения в месте введения проявлялись слабостью, ухудшением физического состояния, внутренней дрожью, жжением слизистой оболочки и ощущением заложенности в груди.

В 12 (26,7 %) СС о неэффективности указывалось о необходимости перехода с воспроизведенного на оригинальный ЛП в связи с неэффективностью воспроизведенного ЛП. Из них в 3 (6,7 %) наблюдениях сообщалось о проведении повторной замены воспроизведенного ЛП на оригинальный препарат вследствие его неэффективности (оригинальный ЛП → воспроизведенный ЛП → оригинальный ЛП). В 4 (8,9 %) случаях содержались сведения о развитии неэффективности при переходе с оригинального на воспроизведенный ЛП без указания последующих предпринятых мер.

Подобные осложнения могут оказывать значительное влияние на отдаленный исход заболевания и увеличение расходов на лечение, нивелируя такие преимущества генерических препаратов, как снижение материальных затрат на оказание лекарственной помощи.

Очевидно, что только совокупная эквивалентность свойств воспроизведенного ЛП оригинальному может быть основанием для признания ЛП взаимозаменяемым и гарантировать сохранение надлежащих качеств, безопасности и эффективности. Вместе с тем по результатам настоящего исследования подтвердились возможные риски развития НР и неэффективности при замене ИЛП, при которых в случае принятия решения о замене одного ингалятора на другой в клинической практике требуется тщательная оценка всех факторов как со стороны пациента, так и со стороны ингалятора.

Несмотря на ограничения метода СС, в российскую базу данных НР поступает значительный объем сведений, касающихся безопасности препарата ипратропия бромид + фенотерол, в т. ч. связанных с заменами ЛП в рамках одного МНН, что позволяет при необходимости вырабатывать своевременные административные меры.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что высокий уровень направляемых сведений в регуляторный орган и как можно более полная информация по каждому случаю НР, в особенности касающихся замен в рамках одного МНН, будет способствовать выработке своевременных административных мер, направленных на повышение эффективности и безопасности ИЛП, и также тех ЛП, которые уже признаны взаимозаменяемыми.

Заключение

По результатам исследования установлен значительный удельный вес информации (15,0 %) о НР / неэффективности при замене препарата ипратропия бромид + фенотерол в рамках одного МНН; при этом преобладали случаи, связанные с заменой ИЛП у пожилых пациентов. Наибольший удельный вес (86,7 %) составили случаи развития НР или неэффективности терапии при замене оригинального ЛП на воспроизведенный. В 1/3 поступивших СС содержалась информация о серьезных НР. Наибольший совокупный удельный вес составили сведения о нарушениях со стороны дыхательной системы (51,8 % всех НР) и неэффективности (18,8 % всех НР) на фоне замены ЛП. Подтвердились возможные риски развития НР и неэффективности при замене ИЛП, а также необходимость соблюдения особой осторожности при проведении замены ИЛП в рамках одного МНН.

Благодарности

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5–100».

Публикация осуществлена при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

The publication has been prepared with the support of the «RUDN University Program 5–100».

The publication has been prepared with the financial support by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература

1. Lawrence M., Wolfe J., Webb D.R. et al. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, Pt 1): 744–751. DOI: 10.1164/ajrccm.156.3.9608058.
2. Clearie K.I., Williamson P.A., Vaidyanathan S. et al. Systemic bioavailability of hydrofluoroalkane formulation of fluticasone/salmeterol in healthy volunteers via pMDI alone and spacer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 69 (6): 637–644. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03655.x.
3. Зырянов С.К., Айсанов З.Р. Воспроизведенные ингаляционные лекарственные средства: как оценить их свойства? *Пульмонология.* 2012; (3): 115–118.
4. Daley-Yates P.T., Parkins D.A. Establishing bioequivalence for inhaled drugs; weighing the evidence. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011; 8 (10): 1297–1308. DOI: 10.1517/17425247.2011.592827.
5. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. Jan. 22, 2009. London; 2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/

Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf [Accessed: July 24, 2018].

6. Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir. Care*. 2005, 50 (9): 1177–1190.
7. Davies E.A., O'Mahony M.S. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 80 (4): 796–807. DOI: 10.1111/bcp.12596.
4. Daley-Yates P.T., Parkins D.A. Establishing bioequivalence for inhaled drugs; weighing the evidence. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011; 8 (10): 1297–1308. DOI: 10.1517/17425247.2011.592827.
5. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. Jan. 22, 2009. London; 2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf [Accessed: July 24, 2018].
6. Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir. Care*. 2005, 50 (9): 1177–1190.
7. Davies E.A., O'Mahony M.S. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 80 (4): 796–807. DOI: 10.1111/bcp.12596.

Поступила 25.07.18

References

1. Lawrence M., Wolfe J., Webb D.R. et al. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, Pt 1): 744–751. DOI: 10.1164/ajrccm.156.3.9608058.
2. Clearie K.I., Williamson P.A., Vaidyanathan S. et al. Systemic bioavailability of hydrofluoroalkane formulation of fluticasone/salmeterol in healthy volunteers via pMDI alone and spacer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 69 (6): 637–644. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03655.x.
3. Zyryanov S.K., Aisanov Z.R. Generic inhaled drugs: how to evaluate their properties? *Pul'monologiya*. 2012; (3): 115–118 (in Russian).

Received July 25, 2018